

- ter cardiac surgery: Prevalence, risk factors, and associated outcomes[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2023, 165(2): 737—746.
- [38] Graham K, Kaiho T, Thomae BL, et al. Risk factors and impact of swallowing impairment and aspiration after lung transplantation[J]. J Thorac Dis, 2024, 16(9): 5755—5764.
- [39] Leder SB, Sasaki CT, Burrell MI. Fiberoptic endoscopic evaluation of dysphagia to identify silent aspiration[J]. Dysphagia, 1998, 13(1): 19—21.
- [40] 成人气管切开患者说话瓣膜临床应用规范专家共识撰写组, 中国康复医学会吞咽障碍康复专业委员会, 江苏省康复医学会吞咽障碍康复与营养管理专业委员会. 成人气管切开患者说话瓣膜临床应用规范专家共识[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2025, 47(5): 385—392.
- [41] 胡春晓. 机械通气在肺移植术后的临床应用: 附5例临床报道[J]. 中国急救医学, 2004, 6(24): 468.
- [42] Atkins BZ, Trachtenberg MS, Prince-Petersen R, et al. Assessing oropharyngeal dysphagia after lung transplantation: altered swallowing mechanisms and increased morbidity[J]. J Heart Lung Transplant, 2007, 26(11): 1144—1148.

· 综述 ·

嗅觉障碍在神经退行性疾病及精神疾病中作用的研究进展*

柳锦芳¹ 敖丽娟^{1,2} 罗凯旋¹ 王丽娟¹ 刘 艺¹ 李冠辰¹ 陈茉弦^{1,3}

嗅觉是人类最基本的感觉之一,嗅觉与记忆和情感等高级认知功能相互作用,在建立和维持社交方面发挥着关键作用^[1]。此外,嗅觉在食品、火灾、气体泄漏及挥发性化学物质的检测中也具有重要作用^[2]。研究表明嗅觉功能障碍不仅严重影响人们的日常生活,同时增加抑郁症、焦虑症等精神疾病的患病风险,还预示着认知功能下降的风险增加^[3]。此外,嗅觉功能障碍被认为是神经退行性疾病早期临床症状,其在帕金森病(Parkinson's disease, PD)和阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)中最为常见。因此,嗅觉的评估在神经退行性疾病和精神疾病中具有预测和诊断价值。本文就嗅觉功能障碍在神经退行性疾病和精神疾病中的功能作用进行综述,以期探索嗅觉功能障碍的潜在机制提供理论依据。

本团队检索PubMed、Web of Science、Ovid、中国知网、重庆维普等数据库,检索词如下:Olfactory Dysfunction; Parkinson's Disease; Alzheimer's Disease; Major Depressive Disorder; Anxiety Disorders; Autism Spectrum Disorder; Schizophrenia,经检索发现研究涵盖嗅觉神经通路、神经退行性疾病和精神疾病。剔除缺乏原文,相关性低的文献后,

对剩余文献进行就嗅觉功能障碍在神经退行性疾病与精神疾病中的功能作用的综述,并为探究嗅觉功能障碍的神经机制与相关疾病的临床康复治疗提供循证依据。

1 嗅觉的神经通路及脑网络

1.1 嗅觉的神经通路

嗅球(olfactory bulb, OB)是位于额叶下方颅底前端的球状结构^[4],周围通过脑脊液循环实现保护与缓冲功能。嗅球的体积与嗅觉功能密切相关^[5],作为连接外周鼻腔和中枢嗅觉系统的枢纽,参与进食、环境适应及社会行为等生理活动^[2]。当气味分子激活鼻腔嗅觉感受神经元(olfactory sensory neurons, OSNs)后,将嗅觉信号转化为电信号,并经嗅觉神经传递至嗅球完成初级编码,继而通过内外侧嗅纹传输至嗅结节(olfactory tubercle, OT)、梨状皮质(piriform cortex, PCx)、内嗅皮质(entorhinal cortex, EC)和杏仁核(amygdala, AMY)等皮质区域。嗅球与边缘系统存在连接和信息传递,因此嗅觉信息能够与记忆、情感等高级认知功能相互作用^[1];例如某些特定的气味可能会触发相关的记忆,回忆起特定的经历或环境。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2026.07.023

*基金项目:2023年云南省科技厅科技计划项目基础研究专项(202301AT070263);2023年云南省科技厅昆明医科大学应用基础研究联合专项(202301AY070001-265);2024年云南省科技厅—昆明医科大学应用基础研究联合专项(202401AY070001-307);2025年昆明医科大学硕士研究生教育创新基金(2025S031)

1 昆明医科大学康复学院,云南省昆明市,650500; 2 上海市养志康复医院(上海市阳光康复中心); 3 通讯作者
第一作者简介:柳锦芳,女,硕士研究生; 收稿日期:2025-01-07

1.2 嗅觉相关脑网络

嗅觉通路与多个脑网络关联,参与情绪、逃避行为、消化酶的分泌等。嗅觉通路不仅涉及嗅球,还包括内嗅皮质、梨状皮质、嗅结节、杏仁核和眶额皮质等,其中梨状皮质是区域最大且最主要的嗅皮质区域^[6]。有研究发现存在重度嗅觉识别功能障碍(olfactory identification dysfunction,OID)的患者在双侧梨状区域的功能性连接表现出异常^[7]。Torske等^[8]发现愉悦的气味能够激活双侧杏仁核并延伸至梨状皮质,而不愉悦的气味则主要激活右侧大脑中的岛叶和杏仁核,同时梨状皮质未被激活。这表明杏仁核在评估气味愉悦度方面发挥重要作用,并为快速的战斗或逃跑反应做准备^[9];而梨状皮质的缺乏激活主要与不愉悦气味需要快速判断有关,一项脑电研究表明不愉悦的气味会引发嗅球内早期的 γ 和 β 活动,进而引发快速的运动回避行为^[10]。此外,食物的气味可以激活杏仁核并延伸至梨状皮质,因为食物气味能够引发激素和消化酶的释放,从而刺激个体进食。我们观察到这些脑区的激活可能是因为食物气味具有高度情绪化和显著的刺激作用^[11]。先前的研究也表明,情绪刺激的处理、积极情绪记忆和杏仁核的激活之间存在正相关关系^[12]。

2 临床嗅觉测试

宾夕法尼亚大学嗅觉测试(the University of Pennsylvania smell identification test,UPSIT)是一种标准化的评估方法,已被证明可有效应用于诊断耳鼻喉科或神经系统疾病(特别是帕金森病和阿尔茨海默病)患者的嗅觉功能变化^[13]。但UPSIT存在耗时长、项目多和专用嗅觉测试册子成本高昂等缺点,因此Doty等^[14]发明了简短气味识别测试(brief smell identification test,B-SIT)弥补了UPSIT的缺点。B-SIT在预测AD的认知能力下降方面与UPSIT具有相似的效果^[15],且评估嗅觉功能和相关疾病风险方面具有较高的准确性和可靠性。考虑到文化因素对气味识别的影响,各

国陆续研发出特定文化背景的嗅觉测试^[16-22],这些测试方法考虑了不同国家人群的文化背景和临床需求,不仅提高了嗅觉功能评估的准确性和可靠性,还对推动嗅觉科学的发展具有重要意义(表1)。

对儿童嗅觉功能的评估具有一定的挑战性,因为大多数嗅觉测试最初是为成人开发的^[13]。近年来,考虑到儿童注意力持续时间较短、语言发展和嗅觉经验欠缺等特殊要求,人们多次尝试调整现有的或开发新的儿童嗅觉测试^[23]。目前仅有“U-Sniff”气味识别测试通过纳入先天性嗅觉缺失的儿童进行重测可靠性验证,并提供了19个国家的规范数据,可在国际范围内广泛使用^[24]。

3 精神疾病与嗅觉功能障碍

精神疾病中存在的嗅觉缺陷包括气味阈值、气味识别、气味辨别,以及其气味愉悦度的判断^[25]。精神疾病患者的嗅觉系统、颞叶边缘及额叶功能的神经连接之间存在重叠,证明了嗅觉通路在精神疾病方面高级大脑功能调节中的重要作用^[26]。与此同时,嗅觉功能障碍可能是精神疾病的预测因子^[27],正因嗅觉系统的独特性与多种生理、心理过程的复杂联系,可帮助我们对此类疾病诊断和治疗提供了一定的帮助。同时,研究发现患者在精神疾病的前驱期存在嗅觉功能障碍,将预示着他们向精神疾病的转变且预后较差^[27]。此外,存在嗅觉功能障碍的人更有可能患焦虑症和抑郁症且死亡风险更高^[28]。

3.1 焦虑症

嗅觉功能障碍已在焦虑症患者中得到证实,包括气味辨别和识别的缺陷^[25]。气味辨别和识别得分与焦虑评分呈负相关,意味着焦虑症状越严重嗅觉功能越差,而气味阈值与正常对照组无差异,主要因为气味阈值是与嗅上皮嗅觉受体相关的外周感觉过程,而气味辨别和气味识别是与初级嗅皮质相关的中枢感觉过程^[29]。持续性焦虑可能导致个体对

表1 常用嗅觉测试方法及重测信度

嗅觉测试方法	国家	年份	气味数量	重测信度	正常人群测试时长	参考文献
UPSIT	美国	1984	40	0.92	15—20min	Doty, et al. ^[13]
BSIT	美国	1996	12	0.71	5min	Doty, et al. ^[14]
Sniffin' Sticks	德国	1996	16	0.73	4—6min	Kobal, et al. ^[18]
“Sniffin' Sticks”-16	德国	1997	49	气味辨别=0.54 气味识别=0.73 气味阈值=0.61	30—45min	Hummel, et al. ^[17]
“Sniffin' Sticks”test kit扩展版	德国	2009	49	气味辨别=0.80 气味识别=0.88 气味阈值=0.92	30—45min	Haehner, et al. ^[19]
SOIT	瑞士	1998	16	0.79	10—15min	Nordin, et al. ^[20]
CSIT	中国	2019	40	0.92	15—20min	Feng, et al. ^[16]
OSIT-J	日本	2004	13	0.94	10min	Kobayashi, et al. ^[21]
T&T Olfactometer	日本	1987	10	0.71	10—15min	Takagi SF, et al. ^[22]
U-Sniffin	德国	2018	12	0.83	8.3—16.7min	Valentin, et al. ^[24]

某些气味变得更加敏感,而对其他一些气味则可能表现出厌恶或回避的行为。已有研究表明,在焦虑个体中,气味愉悦度可能在辨别不愉快气味中起关键作用,即焦虑个体对不愉快气味有不同的反应模式^[30]。例如,在创伤后应激障碍患者中,对潜在危险气味的敏感性会增加^[31],患者可能会对某些与创伤事件相关联的气味表现出异常敏感的反应,这些气味能够唤起强烈的恐惧或焦虑情绪。因此,特定的恐惧-嗅觉关系被认为是由情绪创伤与经历期间存在的气味在联合记忆中形成的紧密联系所驱动的。

3.2 抑郁症

抑郁症患者普遍存在嗅觉功能障碍,具体表现为阈值升高、辨别力下降及气味识别异常,其中气味愉悦度评价偏差与快感缺失症状密切相关。越来越多的证据表明存在嗅觉功能障碍的人群患抑郁症的风险更高,尤其是女性患者^[32]。此外,已开展的诸多研究表明抑郁症患者的嗅觉阈值、辨别力和识别能力均受损^[33]。其中,气味阈值受损最严重^[34],可能与重度抑郁症患者的主观认知下降有关^[35]。研究显示,抑郁状态下大脑对气味愉悦度的评估存在偏差;因为抑郁症患者易于放大不愉快气味带来的不快,同时低估愉悦气味带来的愉悦感。但在抑郁情绪改善后,气味愉悦度的评价偏差往往会消失^[36]。除此以外,抑郁症患者还存在“嗅觉缺乏”的症状,表现为无法区分不同浓度的愉悦感气味,这种快感缺乏也是抑郁症的一个潜在的症状^[27]。

已有研究表明,抑郁症在得到成功治疗后,嗅觉功能障碍可被逆转,其外周和中枢的嗅觉处理也会趋向于恢复正常状态^[36]。同时,也有研究结果表明嗅觉训练可以改善抑郁症状^[37],但目前抑郁症中嗅觉丧失的机制尚不完全清楚。抑郁症患者的嗅觉异常与其高发病率及死亡率显著相关^[38],亟需开发嗅觉评估工具以实现高危人群的早期筛查。

3.3 孤独症谱系障碍

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)患者的嗅觉功能障碍,尤其是气味辨别与识别能力减退,与其社交障碍严重程度显著相关,且嗅觉功能障碍已被纳入DSM-5的诊断标准之中^[39]。在针对ASD群体的研究中发现年轻人和男性群体的嗅觉功能障碍表现得更为突出。不仅如此,还有研究发现ASD儿童在气味阈值方面表现正常,但气味辨别和气味识别能力减退^[40];且气味识别功能障碍更为严重的个体,其ASD的症状也更为严重,特别是在社交互动的方面表现得极为明显^[41]。研究表明,ASD儿童的嗅觉识别能力可能与大脑中 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)和谷氨酸(glutamate , Glu)系统的不平衡有关^[42]。有研究表明慢性社交隔离能改善ASD小鼠的社交互动和嗅觉功能,而丰富的社交环境则对它们产生不同影响^[43],这为ASD儿童的行为干预提供了新见解。

3.4 精神分裂症

精神分裂症(schizophrenia, SCZ)患者嗅觉功能障碍相关研究较其他精神疾病相对匮乏,并且在精神分裂症患者感知能力的研究中,嗅觉能力所受到的关注程度也远低于听觉与视觉能力。多项研究表明,精神分裂症患者在嗅觉识别及认知功能领域呈现出明显的缺陷^[44-45],并且进一步发现,其嗅觉损害程度与右侧内侧眶额皮质(medial orbitofrontal cortex, mOFC)中灰质体积的减少呈现出显著的相关^[46-47]。研究发现,嗅觉功能异常可能提示疾病早期进展,将其纳入临床评估体系可为早期干预提供新方向,同时为病理机制研究开辟新视角。

4 神经退行性疾病与嗅觉功能障碍

在阿尔茨海默病和帕金森病等神经退行性疾病中,嗅觉功能障碍通常先于典型的运动和认知症状出现^[24]。嗅觉功能障碍于2006年被纳入帕金森病的诊断标准之一。嗅觉功能受损不仅影响生存质量,还可能预示着认知功能下降的风险增加^[48]。因此,密切关注嗅觉功能的变化情况,对中枢神经系统疾病的预防与诊断具有不可忽视的重大意义。

4.1 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)与嗅觉功能障碍存在双向病理关联;嗅觉识别能力下降不仅是AD早期敏感特征,还可预测认知恶化及疾病进展^[49],合并抑郁症状时风险显著升高^[50]。值得注意的是,轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者已出现显著嗅觉识别障碍,其中遗忘型比非遗忘型更易进展为AD,且其障碍程度与认知衰退呈正相关,气味识别评估可有效区分健康老年人、MCI及AD患者。影像学研究显示,MCI和AD患者的嗅球体积较健康人群显著减小,且嗅球萎缩与颞叶内侧灰质密度降低相关^[51]。尸检结果进一步揭示,AD患者嗅球体积减小,且神经炎斑块和神经原纤维缠结依次影响内嗅皮质,并扩展到其余的颞叶皮质和新皮质区域^[52]。Cha H等^[53]通过开展前瞻性、随机对照试验发现,强化嗅觉训练(intensive olfactory training, IOT)可改善痴呆患者抑郁状态、注意力集中程度、记忆力和语言功能。然而,IOT对整体认知、颞叶执行功能和视空间功能无显著影响,尽管如此,IOT仍然有可能成为一种改善痴呆症状的有效非药物干预手段,但研究存在局限性需进一步探究。

4.2 帕金森病

研究发现,高达90%的帕金森病患者存在嗅觉功能障碍,这一早期症状与病程进展、海马萎缩及认知衰退显著相关^[54]。帕金森病患者在气味的识别和强制选择方面表现差于其他非神经退行性嗅觉减退的患者^[55]。有研究发现帕金森病患者的病程越长嗅觉功能减退程度越显著,此外嗅觉功

表2 嗅觉测试在神经退行性疾病及精神疾病中的应用

疾病	文献	受试者	测试方法	结论
PD	Xing, et al. ^[57]	149例PD患者 149例健康对照组	CSIT	CSIT在区分PD和健康对照组的特异性是71.8%,敏感性是89.3%。嗅觉识别测试的最佳阈值为22.5,男性更易出现嗅觉功能障碍。
PD	Crespo Cuevas AM ^[55]	PD患者36例、非神经退行性嗅觉减退患者20例、对照组15例	巴塞罗那嗅觉识别测试(BAST-24)	发现PD患者嗅觉减退模式不同,其强制选择辨认优于急性呼吸道感染患者。
PD	Porcu M ^[57]	15例健康对照组 30例PD患者	OSIT-J	PD患者在气味检测、定义、识别和强制选择方面比对照组差。
AD	Mi, et al. ^[59]	188例MCI患者 42例AD患者 136例健康对照组	简化CSIT 16种气味	简短CSIT在区分MCI与健康对照组的特异性是80.1%,敏感性是52.1%。
痴呆症	Kalam S ^[50]	780例70—90岁老年人	BSIT	嗅觉功能减退和抑郁症状都是痴呆的独立预测因素,两者结合可提高对痴呆风险的预测能力。
SCZ	Wang Q ^[45]	80例有听觉言语幻觉的SCZ、 57例无听觉言语幻觉的SCZ、 87例健康对照组	OSIT-J	与健康对照组相比,SCZ在嗅觉识别和认知功能方面表现出显著缺陷,但两个亚组之间在嗅觉识别障碍和认知功能障碍方面没有差异。
SCZ和 抑郁症	Chen B ^[34]	52例SCZ、75例重度抑郁患者、 199例健康对照	Sniffin' Sticks	SCZ和重度抑郁患者均表现出显著的嗅觉缺陷,且重度抑郁患者敏感性较差。与SCZ相比,重度抑郁患者的嗅觉缺陷比例更高。
抑郁症	Kaya E ^[35]	52例重度抑郁患者和46例健康 对照者	Sniffin' Sticks	重度抑郁患者的嗅觉阈值和嗅觉辨别得分低于对照组,但嗅觉识别得分没有显著差异。
抑郁症	Liu DT ^[36]	192例OD患者	Sniffin' Sticks	嗅觉功能障碍可能与重度抑郁障碍有更高的相关风险。
抑郁症	Kazour F ^[33]	176例参与者,分为五组:抑郁 期的双相情感障碍患者、平稳期 的双相情感障碍患者、抑郁期的 单相情感障碍患者、平稳期的单 相情感障碍患者和对照组。	Sniffin' Sticks	抑郁期的单相情感障碍患者的嗅觉识别能力较差,抑郁期的单相情感障碍患者和抑郁期的双情感障碍患者对愉快气味的愉悦评分较低,抑郁期的单相患者抑郁症状缓解后,气味识别能力和气味愉悦度评级得到改善。
	Zou, et al ^[24]	388例来自8个国家的6—8岁 儿童(196例男孩,192例女孩)	U-Sniff	U-Sniff在区分孤独性先天性嗅觉丧失的儿童与健康对照组的特异性是86%,敏感性是100%。U-Sniff在8个国家的重测信度可达到0.61—0.80。
ASD	Yang R ^[40]	53例9—16岁的男性ASD儿童	Sniffin' Sticks	ASD儿童气味辨别和识别能力显著低于正常儿童。
ASD	Sweigert JR ^[41]	51例ASD患者,50例感觉处理 功能障碍患者,以及50例正常 儿童	Sniffin' Sticks 阈值测试 UPSIT气味识别测试	ASD儿童在气味检测方面表现正常,但在气味识别能力上有所减弱。气味识别能力与ASD症状的严重程度显著相关。感觉处理功能障碍儿童在气味检测和识别能力上都表现出减弱。

注: PD: 帕金森病; AD: 阿尔茨海默病; SCZ: 精神分裂症; ASD: 孤独症谱系障碍

能减退与海马体积减小及其连接性降低密切相关^[56]。研究显示男性患者易感性更高,而多巴胺药物可部分改善功能^[57];严重嗅觉障碍的PD患者多伴发轻度认知衰退,胆碱能系统异常者更易进展为痴呆^[58]。然而,目前关于PD患者嗅觉功能障碍的具体机制尚不明确,通常与神经化学通路损伤、神经递质异常以及解剖结构的改变有关。

5 小结与展望

嗅觉在我们的日常生活中扮演着至关重要的角色,从享受美食到识别环境中的潜在危险^[2]。而越来越多的研究证实阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病患者常高估自己的嗅觉能力,实际上超过80%的患者已有明显的嗅觉损害^[25]。由于嗅觉功能与神经退行性疾病和精神疾病的进展

密切相关,且评估方法简便,综上所述,嗅觉评估可以作为疾病早期诊断和预防的重要临床手段。

参考文献

[1] Whitlock KE, Palominos MF. The olfactory tract: basis for future evolution in response to rapidly changing ecological niches[J]. Front Neuroanat, 2022,16:831602.
[2] 朱锦祥,周敏,王睿智,等. 中医古籍中治疗嗅觉障碍的用药规律分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2023,37(4):86—95.
[3] 李晗,乔晓峰. 嗅觉训练改善认知功能的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼报,1—8[2024-12-20].
[4] Boniface M, Jameela H. Comparative morphometry of the olfactory bulb, tract and stria in the human, dog and goat [J]. International Journal of Morphology, 2011,29:939—946.

- [5] Lie G, Wilson A, Champion T, et al. What's that smell? A pictorial review of the olfactory pathways and imaging assessment of the myriad pathologies that can affect them[J]. Insights Imaging, 2021, 12:7.
- [6] Tufo C, Poopalasundaram S, Dorrego-Rivas A, et al. Development of the mammalian main olfactory bulb[J]. Development, 2022,149(3):dev200210.
- [7] Tu L, Wang Z, Lv X, et al. Characteristics of odor identification and hedonics and their association with piriform cortex-based resting-state functional connectivity in amnesic mild cognitive impairment[J]. Alzheimers Dis, 2023,94(1):247—258.
- [8] Torske A, Koch K, Eickhoff S, et al. Localizing the human brain response to olfactory stimulation: A meta-analytic approach[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2022,134:104512.
- [9] 赵佳佳,宋琦,吴永叶,等.先天性恐惧防御行为的神经回路研究进展[J].浙江大学学报(医学版),2023,52(5):653—661.
- [10] Irvani B, Schaefer M, Wilson DA, et al. The human olfactory bulb processes odor valence representation and cues motor avoidance behavior[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021,118(42):e2101209118.
- [11] Hardaway JA, Halladay LR, Mazzone CM, et al. Central amygdala prepronocicept in-expressing neurons mediate palatable food consumption and reward[J]. Neuron, 2019,102(5):1088.
- [12] Andrews DS, Aksman L, Kerns CM, et al. Association of amygdala development with different forms of anxiety in autism spectrum disorder[J]. Biol Psychiatry, 2022,91(11):977—987.
- [13] Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, et al. University of pennsylvania smell identification test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic[J]. Laryngoscope, 1984,94(2 Pt 1):176—178.
- [14] Doty RL, Marcus A, Lee WW. Development of the 12-item cross-cultural smell identification test (CC-SIT)[J]. Laryngoscope, 1996,106(3 Pt 1):353—356.
- [15] Devanand DP, Lee S, Luchsinger JA, et al. Intact global cognitive and olfactory ability predicts lack of transition to dementia[J]. Alzheimers Dement, 2020,16(2):326—334.
- [16] Feng G, Zhuang Y, Yao F, et al. Development of the Chinese smell identification test[J]. Chem Senses, 2019,44(3):189—195.
- [17] Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, et al. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold[J]. Chem Senses, 1997,22(1):39—52.
- [18] Kobal G, Hummel T, Sekinger B, et al. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance[J]. Rhinology, 1996,34(4):222—226.
- [19] Haehner A, Mayer AM, Landis BN, et al. High test-retest reliability of the extended version of the "Sniffin' Sticks" test[J]. Chem Senses, 2009,34(8):705—711.
- [20] Nordin S, Brämerson A, Lidén E, et al. The scandinavian odor-identification test: development, reliability, validity and normative data[J]. Acta Otolaryngol, 1998,118(2):226—234.
- [21] Kobayashi M. The odor stick identification test for the Japanese (OSIT-J): clinical suitability for patients suffering from olfactory disturbance[J]. Chem Senses, 2005,30 Suppl 1:i216—i217.
- [22] Takagi SF. A standardized olfactometer in Japan. A review over ten years[J]. Ann N Y Acad Sci, 1987,510:113—118.
- [23] Gellrich J, Sparing-Paschke LM, Hummel T, et al. The influence of cognitive parameters on olfactory assessment in healthy children and adolescents[J]. Chem Senses, 2021,46:bjaa072.
- [24] Zou L, Dworschak A, Alizadeh R, et al. "U-Sniff" - the international odor identification test for children: an extension of its normative database and study of global reliability [J]. Rhinology, 2020,58(5):471—476.
- [25] Kulason S, Ratnanather JT, Miller MI, et al. A comparative neuroimaging perspective of olfaction and higher-order olfactory processing: on health and disease[J]. Semin Cell Dev Biol, 2022,129:22—30.
- [26] Marin C, Alobid I, Fuentes M, et al. Olfactory dysfunction in mental illness[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2023,23(3):153—164.
- [27] Yang K, Ayala-Grosso C, Bhattarai JP, et al. Unraveling the link between olfactory deficits and neuropsychiatric disorders[J].Neurosci,2023,43(45):7501—7510.
- [28] Zhou F, Zhang T, Jin Y, et al. Unveiling the knowledge domain and emerging trends of olfactory dysfunction with depression or anxiety: A bibliometrics study[J]. Front Neurosci, 2022,16:959936.
- [29] Ottaiano AC, Freddi TAL, Lucio LL. The olfactory nerve: anatomy and pathology[J]. Semin Ultrasound CT MR, 2022,43(5):371—377.
- [30] Cortese BM, Uhde TW, Schumann AY, et al. Anxiety-related shifts in smell function in children and adolescents [J]. Chem Senses, 2021,46:bjab051.
- [31] Cortese BM, Schumann AY, Howell AN, et al. Preliminary evidence for differential olfactory and trigeminal processing in combat veterans with and without PTSD[J]. Neuroimage Clin, 2017,17:378—387.
- [32] Yonezawa N, Mori E, Tei M, et al. Characteristics of higher depressive tendency in the patients with olfactory disorder[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2024,281(9):4817—4825.
- [33] Kazour F, Richa S, Char AC, et al. Olfactory markers for

- depression: differences between bipolar and unipolar patients [J]. *PLoS One*, 2020, 15: e0237565.
- [34] Chen B, Klarmann R, Israel M, et al. Difference of olfactory deficit in patients with acute episode of schizophrenia and major depressive episode[J]. *Schizo Res*, 2019, 212: 99—106.
- [35] Kaya E, Göker AE. Olfactory dysfunction: its association with subjective cognitive impairment in patients with major depression[J]. *Nerv Ment Dis*, 2022, 210(3): 172—178.
- [36] 袁翠, 高千惠, 刘雪林, 等. 抑郁症的嗅觉功能缺陷: 发现与观点[J]. *医学与哲学(B)*, 2016, 37(8): 60—63+67.
- [37] Wegener BA, Croy I, Hähner A, et al. Olfactory training with older people[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2018, 33: 212—220.
- [38] Liu DT, Prem B, Sharma G, et al. Depression symptoms and olfactory-related quality of life[J]. *Laryngoscope*, 2022, 132(9): 1829—1834.
- [39] Hedner M, Larsson M, Arnold N, et al. Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks[J]. *Clin Exp Neuropsychol*, 2010, 32(10): 1062—1067.
- [40] Yang R, Zhang G, Shen Y, et al. Odor identification impairment in autism spectrum disorder might be associated with mitochondrial dysfunction[J]. *Asian J Psychiatr*, 2022, 72: 103072.
- [41] Sweigert JR, St John T, Begay KK, et al. Characterizing olfactory function in children with autism spectrum disorder and children with sensory processing dysfunction[J]. *Brain Sci*, 2020, 10(6): 362.
- [42] Johnson AJ, Shankland E, Richards T, et al. Relationships between GABA, glutamate, and GABA/glutamate and social and olfactory processing in children with autism spectrum disorder[J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2023, 336: 111745.
- [43] Gora C, Dudas A, Court L, et al. Effect of the social environment on olfaction and social skills in wild-type and a mouse model of autism[J]. *Transl Psychiatry*, 2024, 14(1): 464.
- [44] Hasegawa Y, Ma M, Sawa A, et al. Olfactory impairment in psychiatric disorders: does nasal inflammation impact disease psychophysiology?[J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12(1): 314.
- [45] Wang Q, Ren H, Li Z, et al. Differences in olfactory dysfunction and its relationship with cognitive function in schizophrenia patients with and without auditory verbal hallucinations[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2023, 273(8): 1813—1824.
- [46] Wang Q, Li Z, Li J, et al. Volumetric MRI correlates of persistent auditory verbal hallucinations and olfactory identification impairment in chronic schizophrenia: A cross-sectional study[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2024, 136: 111204.
- [47] Sato S, Imaeda T, Mugikura S, et al. Association of Olfactory and Cognitive Function Test Scores with hippocampal and amygdalar grey matter volume: a cross-sectional study[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 19138.
- [48] Doty RL. Olfactory dysfunction in Parkinson disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8: 329—339.
- [49] Pacyna RR, Han SD, Wroblewski KE, et al. Rapid olfactory decline during aging predicts dementia and GMV loss in AD brain regions[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19: 1479—1490.
- [50] Kalam S, Numbers K, Lipnicki DM, et al. The combination of olfactory dysfunction and depression increases the risk of incident dementia in older adults[J]. *Int Psychogeriatr*, 2024, 36(2): 130—141.
- [51] Thomann PA, Dos Santos V, Toro P, et al. Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease--a MRI study[J]. *Neurobiol Aging*, 2009, 30(5): 838—841.
- [52] Yin X, Zhang X, Zhang J, et al. High-resolution digital panorama of multiple structures in whole brain of Alzheimer's disease mice[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 870520.
- [53] Cha H, Kim S, Kim H, et al. Effect of intensive olfactory training for cognitive function in patients with dementia [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2022, 22(1): 5—11.
- [54] Koza J, Liebert A, Hołyńska-Iwan I. Reduced sodium absorption in the colon under serotonin is a potential factor aggravating secretory diarrhea[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2023, 32(4): 481—488.
- [55] Crespo Cuevas AM, Ispuerto L, Vilas D, et al. Distinctive olfactory pattern in Parkinson's disease and non-neurodegenerative causes of hyposmia[J]. *Neurodegener Dis*, 2018, 18(2—3): 143—149.
- [56] Porcu M, Cocco L, Marrosu F, et al. Hippocampus and olfactory impairment in Parkinson disease: a comparative exploratory combined volumetric/functional MRI study[J]. *Neuroradiology*, 2024, 66(11): 1941—1953.
- [57] Xing F, Mo Y, Chen X, et al. Using the Chinese smell identification test to explore olfactory function in Parkinson's disease[J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2021, 43(2): 156—162.
- [58] Versace V, Langthaler PB, Sebastianelli L, et al. Impaired cholinergic transmission in patients with Parkinson's disease and olfactory dysfunction[J]. *Neurol Sci*, 2017, 377: 55—61.
- [59] Mi Y, Ma X, Du S, et al. Olfactory function changes and the predictive performance of the Chinese smell identification test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1068708.